Münster.1931.№26 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster i.W.
Direktor: Prof. Dr. Freund

Über die Wirkung der Monobromessigsäure auf den Blutzucker.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

vorgelegt von

Emil Irmler
aus Münster i.W.

1931

Münstersche Buchdruckerei und Verlagsanstalt G. m. b. H.

Meinem Großvater
Direktor Carl Dieckmann
Bad Pyrmont
in Dankbarkeit gewidmet.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über die Wirkung der Monobromessigsäure auf den Blutzucker.

Die Monobromessigsäure greift, wie von verschiedenen Seiten[1]) in letzter Zeit gezeigt worden ist, in den Kohlehydratstoffwechsel ein:

Am überlebenden Gewebe gelingt es, wie Haarmann gezeigt hat, die Milchsäurebildung aus zugesetztem Kohlehydrat vollständig zu unterdrücken; dabei ist aber der Glykogenabbau zu Zucker ungestört. Diese Wirkung kommt in voller Ausprägung zu Stande bei einer Konzentration der Monobromessigsäure von 1:1000, während bei schwächeren Konzentrationen eine prozentuale Hemmung eintritt, die mit abnehmender Konzentration immer geringer ausfällt.

Die Frage, die der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegt und die z. T. bereits von Neuß[2]) in Angriff genommen war, ist nun: Ob bei Vergiftung mit Monobromessigsäure am lebenden Tier Anzeichen für das Zustandekommen dieser Stoffwechselwirkung zu finden sind.

Zu diesem Zwecke wurde der Verlauf der Kurven für Blutzucker und Blutmilchsäure am Kaninchen nach intravenöser Monobromessigsäureinjektion untersucht. In Uebereinstimmung mit den Erfahrungen, über die Neuß berichtet hat, ergab sich, daß die pharmakologische Wirkung der Monobromessigsäure nur z. T. durch ihren Eingriff in den Stoffwechsel erklärt werden kann; sie ist vielmehr gekennzeichnet durch Giftwirkungen am Zentralnervensystem.

Von einer gewissen Dosis an, kommt es zu Krämpfen, zu Blutdrucksenkung und der Tod erfolgt durch Atemlähmung.

Es muß besonders auf die Befunde hingewiesen werden, nach denen bei tödlicher Vergiftung am überlebenden Gewebe der an Monobromessigsäure gestorbenen Tiere die Milchsäurebildung nicht nennenswert gehemmt zu sein braucht. Neuß hat nur an der Leber, nicht aber am Muskel die typische Hemmungswirkung auf die Milchsäurebildung gefunden.

---

[1]) Siehe: Neuß: „Zur Pharmakologie der Monobromessigsäure".

[2]) Neuß: „Zur Pharm. d. Monobromessigsäure", Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 160. S. 551.

Der Tod tritt also von zentralen Angriffspunkten aus schon bei Konzentrationen ein, die für ein vollständiges Zustandekommen der Milchsäurehemmung, vor allem in der Muskulatur, noch nicht ausreicht.

Wird die Vergiftung mit untertödlichen Dosen vorgenommen, so zeigen die Kaninchen fast keine Symptome, bei einigen Tieren wurde eine mäßige Beschleunigung der Atmung beobachtet.

Wenn Krämpfe überhaupt auftraten, so führte die Vergiftung stets zum Tode.

Nach Untersuchungen von Fujii[3]) und von Bömer[4]) kommt es aber bei Krampfgiften auch bei Dosen, die noch keine Krämpfe machen, zu einem Anstieg des Blutzuckers und der Blutmilchsäure. Es war daran zu denken, daß ein ähnliches Wirkungsbild auch durch die Monobromessigsäure hervorgerufen werden konnte.

Es ergeben sich demnach zwei Möglichkeiten für eine Beeinflussung von Blutzucker und Blutmilchsäure.

Die Wirkung auf überlebendes Gewebe müßte, da der Glykogenabbau nicht gestört wird, zu einer Blutzuckersteigerung und außerdem zu einer Milchsäureabnahme führen. Auf der andern Seite könnte aber die Krampfgiftnatur der Monobromessigsäure zu einem gleichzeitigen Anstieg beider Kurven führen.

Aus den noch nicht veröffentlichten Beobachtungen Haarmanns muß aber noch ein weiterer Punkt erwähnt werden. Er fand nämlich, daß am überlebenden Gewebe und zwar gleicherweise bei Herz, Leber, Muskel und Niere unter anoxybiotischen Bedingungen nicht nur die Bildung von Milchsäure aufgehoben ist, sondern daß im Durchschnitt 20—30 % der vorgebildeten Milchsäure verschwinden. Haarmanns Untersuchungen darüber, was aus diesem verschwundenen Anteil der Milchsäure wird, sind noch nicht abgeschlossen. Dieser anoxybiotische Milchsäureschwund unter der Wirkung der Monobromessigsäure hat interessante Einblicke in die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch die innere Sekre-

[3]) Fujii: „Ueber die Wirkung einiger Krampfgifte auf Blutzucker, Milchsäure und Alkalireserve". Arch f. Exp. Path. u. Pharm. 1928, Bd. 133 Heft 3/4.

[4]) Bömer: „Ueber die Wirkung einiger Krampfgifte auf Blutzucker und Blutmilchsäure". Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1930, Bd. 149, Heft 20.

tion ergeben. Haarmann fand, daß der anoxybiotische Milchsäureschwund durch Zusatz von Insulin wesentlich gesteigert werden kann, während er durch Zusatz von Thyroxin vermindert oder sogar aufgehoben wird.

Daraus ergibt sich folgender Versuchsplan für die vorliegenden Untersuchungen:

1.) Wie verläuft die Blutzuckerkurve bei Vergiftungen, die zum Tode führen?

2.) Wie ist der Verlauf bei untertödlichen Dosen, bei denen Vergiftungserscheinungen nicht zur Beobachtung kommen?

3.) Wie wird dieser Verlauf durch Insulin und

4.) durch Thyroxin beeinflußt?

Methodik.

Die zu den Injektionen benutzte einprozentige Monobromessigsäure wurde hergestellt, indem von der freien Säure 10 g. abgewogen, gelöst, mit Natronlauge gegen Phenolphtaleïn neutralisiert und auf 1000 ccm. aufgefüllt wurde. Die im folgenden genannten Dosen und Konzentrationen sind also als freie Säure zu denken.

Die Blutzuckerbestimmungen wurden ausgeführt nach der Methode Hagedorn-Jensen, die Milchsäurebestimmungen nach Friedemann, Cotonio und Shaffer.

Versuchsreihe 1

Z = Blutzucker in mg

Gewicht in g	3100	2200	3600	3900
Injizierte Bromessigs. in mg pro kg	50	50	50	40
	Z	Z	Z	Z
Anfangswert	0,090	0,130	0,070	0,100
Injektion				
nach ½ Std.	0,125	0,240	—	—
„ 1 Std.	0,170	0,340	0,200	0,250
„ 1½ Std.	0,290	0,390	—	ex.
„ 2 Std.	ex.	ex.	0,250	
„ 3 Std.			—	
„ 3½ Std.			0,330	
			ex.	

Die in dieser Tabelle aufgeführten Tiere starben nach längerer Zeit, so daß es möglich war, einige Blutzuckerwerte zu erlangen.

Unmittelbar nach der Injektion starben noch eine Reihe von Tieren. Von drei Tieren mit 55 mg. pro kg. verendeten zwei. Von sieben Tieren, die 50 mg. pro kg. erhielten, endeten drei, neben den oben angeführten, nach der Injektion. Ebenso starb von zwei Kaninchen mit 45 mg. pro kg. eins. Eine Reihe von mit 40 mg. pro kg. behandelter Tiere, zeigte nur einen tödlichen Ausgang.

Die bei den Versuchen überlebenden Tiere sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Versuchsreihe 2

Z = Blutzucker in mg, M = Blutmilchsäure in %

Gewicht in g	2500		2100	2700	3300		2900	2300		3200	
Injizierte Bromessigs. in mg pro kg	55		50	45	40		40	40		40	
	Z	M	Z	Z	Z	M	Z	Z	M	Z	M
Anfangswert	0,110	0,0135	0,130	0,120	0,110	0,0460	0,110	0,100	0,0374	0,125	0,0990
Injektion											
nach ½ Std.	—	—	0,230	0,160	—	—	—	—	—	—	—
„ 1 „	0,120	—	—	—	0,115	—	0,130	—	—	—	—
„ 1½ „	—	—	0,330	—	—	—	—	0,150	—	0.145	—
„ 2 „	0,150	0,0735	0,390	—	0,125	—	0,260	—	—	—	—
„ 2½ „	—	—	0,390	—	—	—	—	0.170	0,0233	0,250	0,0556
„ 3 „	0,160	0,0320	0,390	0,220	0.130	0,0150	0.300	—	—	0,240	0,0374
„ 3½ „	—	—	0,350	0,280	—	—	—	0,180	—	0,225	0,0262
„ 4 „	0,140	0,0230	0,330	0,220	0,140	—	0,200	—	—	—	—
„ 4½ „			—				—	0,180	0,0249	0,155	—
„ 5 „			0,300				0,110			—	—
„ 5½ „										0,130	0.0374

Aus diesen beiden Tabellen ergibt sich übereinstimmend, daß die Blutzuckerkurve ansteigt. Der Grad der Hyperglykämie ist sehr verschieden und auch unabhängig von der Größe der verwandten Dosis. Auch die letale Dosis ist von Tier zu Tier sehr verschieden und schwankt zwischen 40 und 55 mg. pro kg. Daraus ergibt sich schon, daß offenbar die individuellen Verhältnisse des Kohlehydratstoffwechsels — Glykogenvorrat und vielleicht innere Sekretionen — dabei von Einfluß sind.

Die Untersuchung der Milchsäure konnte nicht bei allen Tieren durchgeführt werden, weil die Entnahmen der dazu notwendigen Blutmengen durch Aderlaßwirkungen die Zuckerkurve hätten stören können. Im ganzen ist das Bild nicht einheitlich. In einigen Versuchen steigt die Milchsäure mit dem Zucker an, in anderen verlaufen die Kurven entgegengesetzt. Beim Abklingen der Hyperglykämie dagegen zeigt sich mit ausreichender Deutlichkeit, daß dabei die Milchsäure ansteigt.

Versuchsreihe 3

Bei den Versuchen mit Insulin fiel zunächst auf, daß hier offenbar die Empfindlichkeit für Monobromessigsäure gesteigert ist. An der bei normalen Tieren sicher verträglichen Gabe von 35 mg. pro kg. starben von 10 Tieren zwei und zwar erst nach etwa zehn Stunden. Die Insulindosierung betrug eine Kaninchen-einheit.

Gewicht in g	3100	3600	2400	1800	3000	3300
Injizierte Bromessigs in mg pro kg	35	35	35	35	35	35
	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Anfangswert	0,125	0,110	0,100	0,110	0,130	0,120
Insulininjektion						
Entnahme	0,090	0,100	0,090	0,090	0,090	0,080
Säureinjektion						
nach $^1/_2$ Std.	—	—	—	0,030	0,075	0,070
„ 1 „	0,060	0,075	—	0,030	0.090	0,100
„ $1^1/_2$ „	—	0,050	0,080	0,070	0,100	0,120
„ 2 „	0,050	0,040	0,100	0,090	0,120	0,120
„ $2^1/_2$ „	—	0,050	—	0,100		
„ 3 „	0,055	0,070				
„ $3^1/_2$ „	0,065					
„ 4 „	0,080					

Die Tabelle zeigt einen deutlichen Antagonismus zwischen Insulin und Monobromessigsäure hinsichtlich der Hyperglykämie. Bei der verwandten Insulingabe war der tiefste Stand des Blutzuckers etwa nach zwei Stunden zu erwarten. Wurde etwa eine halbe Stunde nach der Insulininjektion, nachdem bereits der Anfangswert des Zuckers deutlich im Sinken war, Monobromessigsäure injiziert, so blieb die sonst zu erwartende weitere Senkung aus. Nur in zwei von sechs Fällen überwog noch die Insulinwirkung. Es ist aber hervorzuheben, daß die nach einer Kaninchen-Einheit Insulin zu erwartenden Krämpfe in keinem Falle beobachtet wurden.

Die vorausgegangene Insulingabe hat also die Hyperglykämie durch Monobromessigsäure verhindert. Die Wirkung der Monobromessigsäure hemmt aber den Eintritt der Hyperglykämie durch Insulin.

Im Gegensatz zu der oben geschilderten gleichgerichteten Wirkung beider Stoffe am Gewebestoffwechsel, ist also am lebenden Tier ein Antagonismus festzustellen. Auch dies spricht dafür, daß der Monobromessigsäurewirkung auf das lebende Tier ihre Grundwirkung auf den Zellstoffwechsel nur z. T. entspricht.

Versuchsreihe 4

Gewicht in g	A_1 1700	B_1 2500	C_1 2500	D_1 2300	A_2 1900	B_2 2400	C_2 2300	D_2 2000
Injizierte Bromessigs. in mg pro kg	35	35	35	35	35	35	35	35
	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Anfangswert	0,125	0,120	0,120	0,110	0,065	0,060	0,070	0,080
Säureinjekt.								
nach ½ Std.	0,120	0,120	0,120	0,100	0,075	0,080	0,075	0,095
„ 1 „	0,120	0,120	0,120	0,110	0,090	0,090	0,090	0,100
„ 1½ „	0,120	0,120	0,120	0,110	0,100	0,110	0,085	0,110
„ 2 „	0,120	0,120	0,120	0,110	0,080	0,090	0,080	—
„ 2½ „	0,125	0,115		0,100	0.080	0,080	0,070	0,085
„ 3 „	0,130							

Die Versuche dieser Reihe sind in zwei Gruppen zu teilen.

Vier Tieren wurden 2 mg. Thyroxin am Vortage des Versuches injiziert. Am Versuchstage selbst war der Anfangswert

des Blutzuckers normal. In allen vier Versuchen blieb der Zucker durch die Monobromessigsäure gänzlich unverändert.

An den gleichen Tieren wurde nach etwa einer Woche, nach nochmaliger Thyroxingabe von 2 mg. am Vortage, der Versuch wiederholt.

Die verstärkte Thyroxinwirkung hat offenbar zu einer Abnahme der Kohlehydratvorräte geführt, die sich in den niedrigen Anfangswerten für den Blutzucker ausspricht. Auch bei diesen Versuchen kommt es nach Monobromessigsäure nicht zu eigentlicher Hyperglykämie, jedoch steigt der niedrige Anfangswert bei allen vier Tieren zum normalen Blutzuckerwerte an.

Die Vorbehandlung mit Thyroxin unterdrückt somit die Blutzuckersteigerung durch Monobromessigsäure.

Eine Deutung dieses Befundes ist vorerst nicht zu geben, ehe nicht die Untersuchungen H a a r m a n n s am Gewebsstoffwechsel Klarheit geschaffen haben.

Zusammengefaßt haben die obigen Untersuchungen ergeben, daß am nichtvorbehandelten Tier die Monobromessigsäure zu einem Blutzuckeranstieg führt, daß diese Hyperglykämie durch Insulin zwar gehemmt wird, aber dabei die Blutzuckersenkung durch Insulin ausfällt.

Die Thyroxinvorbehandlung dagegen unterdrückt die Hyperglykämie durch Monobromessigsäure vollständig.

In der Kurve der Blutmilchsäure tritt die Grundwirkung der Monobromessigsäure auf die Milchsäurebildung nur in einzelnen Fällen, und auch da nur andeutungsweise, in einer leichten Senkung in Erscheinung.

LEBENSLAUF.

Am 9. Dez. 1907 wurde ich in Münster i. W. geboren. Ich besuchte dann hier die Elementarschule und darauf die Oberrealschule. Im Sommersemester 1927 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin und erlangte im Wintersemester 1930 meine Approbation. Ich befand mich während der ganzen Zeit meines Studiums in Münster.